

学位論文の要旨

Skeletal and mineral metabolic effects of risedronate
in a rat model of high-turnover renal osteodystrophy

高回転型腎性骨異栄養症ラットモデルに対する
リセドロネートの骨およびミネラル代謝への影響

May, 2021
(2021 年 5 月)

Hiroaki Ishida
石田 寛明

Department of Urology
Yokohama City University Graduate School of Medicine

横浜市立大学 大学院医学研究科 泌尿器科学

(Research Supervisor: Hirotaka Komaba, Associate Professor)

東海大学医学部 内科学系 腎内分泌代謝内科
(研究指導教員：駒場 大峰 准教授)

(Doctoral Supervisor: Masahiro Yao, Professor)

(指導教員：矢尾 正祐 教授)

学位論文の要旨

Skeletal and mineral metabolic effects of risedronate

in a rat model of high-turnover renal osteodystrophy

高回転型腎性骨異栄養症ラットモデルに対するリセドロネートの

骨およびミネラル代謝への影響

<https://doi.org/10.1007/s00774-020-01095-0>

1. 序論

慢性腎臓病（CKD）は成人の8人に1人が該当する頻度の高い疾病である。CKDは腎代替療法を必要とする末期腎不全状態に至る前段階の保存期腎不全の段階から心血管疾患や骨折のリスクファクターとなる（Goto et al., 2020）。特に透析患者においては骨折イベントによる生命予後悪化への寄与が大きく、骨折を防ぐことは重要な課題である（Tentori et al., 2014）。腎機能が正常な状態では血清カルシウム（Ca）・リン（P）値の変動は、ミネラル代謝ホルモンである線維芽細胞増殖因子23（Fibroblast growth factor 23: FGF23）、副甲状腺ホルモン（Parathyroid hormone: PTH）、活性型ビタミンD（ $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ）の分泌調整およびそれらの対象臓器である腎、骨、腸管、副甲状腺が構成する精緻なネットワークにより一定の範囲にコントロールされる。しかしCKD患者では腎機能の低下によってこのネットワークに破綻をきたし、血清Ca・P値異常が顕在化してくる（Nakano et al., 2012）。低Ca血症、高P血症および低 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 血症は副甲状腺にとって持続的なPTH分泌刺激となり、二次性副甲状腺機能亢進症が進行する。過剰に産生されたPTHは破骨細胞の活性化を通して高代謝回転型の腎性骨異栄養症（Renal Osteodystrophy: ROD）を悪化させ骨強度を低下させる。ビスホスホネートは破骨細胞による骨吸収を抑制することで、高回転型RODを改善する可能性が期待される。しかしビスホスホネートが腎代謝であるという性質からCKD患者への投与が控えられる傾向にありその効果は十分に検討されていないが、大規模臨床試験の二次解析では軽度腎機能障害（CKD G3a～G3b）を有する骨粗鬆症患者への骨折予防効果が示されている（Miller et al., 2005）。しかし、より進行したCKD患者、特に二次性副甲状腺機能亢進症および高回転型RODを有する患者への有効性については不明なままである。またビスホスホネート投与により血清 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ が上昇することが報告されている（Jokihaara et al., 2008）。しかしその機序は明らかではない。5/6腎摘＋高リン食による高回転型腎性骨症ラットモデルにおいて、リセドロネート（RIS）が骨代謝、ミネラル代謝に及ぼす影響を検討すること、および血清 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 上昇の機序を解明することが本研究の目的である。

2. 実験材料と方法

6週齢のSDラットを用いて、sham手術、5/6腎摘を行った。5/6腎摘の1週間後より、通常食(P 0.8%)から高リン食(P 1.2%)に切り替え、6週間経過した後、ランダムに2群に分け、RIS 5 μ g/kg 皮下注射 週2回(5/6Nx + RIS群)、あるいはvehicle(5/6 Nx群)を8週間投与した。Sham群は通常食で維持し、vehicleを投与した。RISあるいはvehicle開始後、8週間の時点における生化学データ、骨代謝および腎・骨での遺伝子発現を比較検討した。

3. 結果

5/6 Nx群はsham群と比較し、腎機能の悪化、血清Ca値の低下、血清P値の上昇、血清PTH値および血清FGF23値の著しい上昇、血清1,25(OH)₂D値の低下を認めた。骨代謝マーカーである血清P1NP値、CTX値はともに著明に上昇していた。右脛骨皮質骨の菲薄化を認め、海綿骨骨形態計測では骨量の増加、骨芽細胞面・骨石灰化速度の上昇とともに、著明な骨梁周囲線維化の増加を認めた。骨強度計測では明らかな強度の低下を認めた。以上の結果は尿毒症、二次性副甲状腺機能亢進症および高回転型RODを発症していることを示していた。5/6Nx + RIS群では5/6 Nx群と比較し、骨組織では皮質骨菲薄化の軽減、高回転型骨病変の緩和とともに、骨梁周囲線維化の著明な改善を認めた。しかし骨強度計測では剛性(stiffness)のみ有意な改善を認め、その他の項目については軽度の改善傾向を認めるのみであった。血清FGF23値については大きな低下傾向を認めた。血清1,25(OH)₂Dは有意に上昇し、sham群と同程度に達していた。血清FGF23値と血清1,25(OH)₂D値には有意な負の相関関係($r=-0.545$, $p=0.01$)を認めた。腎組織の遺伝子発現の検討も合わせて考えると、RIS投与による血清FGF23値の低下が血清1,25(OH)₂D値を上昇させた主要因と考えて矛盾のない結果であった。

4. 考察

RISの投与による骨強度の改善はわずかであったものの、高回転型RODの病理組織像は緩和された。なかでも骨梁周囲線維化は著明に改善されていた。またFGF23の低下傾向、1,25(OH)₂Dの有意な上昇、PTHの低下傾向、リンの低下傾向と、独立して生命予後に影響を与えることが報告されているミネラルおよびミネラル代謝ホルモンの異常も改善される傾向にあった。二次性副甲状腺機能亢進症および高回転型RODを有するCKD患者に対しても骨代謝およびミネラル代謝の面で有効である可能性が示唆された。また骨吸収抑制薬によるリン負荷軽減は腎機能悪化を抑制する可能性が報告されている(Miyaoka et al., 2019)。CKD患者におけるビスホスホネートの薬物動態が解明され、それに基づいて投与方法が最適化されれば、骨折予防および生命予後延長に寄与する可能性が期待でき、今後さらなる研究を進めていく必要がある。また1,25(OH)₂Dレベル上昇に寄与したFGF23産生抑制のメカニズムとして1) 骨吸収抑制による血中リン負荷軽減、および2) カップリング機構を介した骨芽細胞抑制による骨細胞活性抑制を考えた。

引用文献

Goto, N. A., Weststrate, A., Oosterlaan, F. M., Verhaar, M. C., Willems, H. C., Emmelot-Vonk, M. H., and Hamaker, M. E. (2020), The association between chronic kidney disease, falls, and fractures: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 31, 13-29.

Jokihaara, J., Pörsti, I. H., Kööbi, P., Jolma, P. M., Mustonen, J. T., Saha, H. H., Sievänen, H., Kannus, P., Iwaniec, U. T., Turner, R. T., and Järvinen, T. L. (2008), Treatment of experimental renal osteodystrophy with pamidronate. *Kidney Int.* 74, 319–327.

Miyaoka, D., Inaba, M., Imanishi, Y., Hayashi, N., Ohara, M., Nagata, Y., Kurajoh, M., Yamada, S., Mori, K., and Emoto, M. (2019), Denosumab Improves Glomerular Filtration Rate in Osteoporotic Patients With Normal Kidney Function by Lowering Serum Phosphorus. *J Bone Miner Res.* 34, 2028-2035.

Nakano, C., Hamano, T., Fujii, N., Matsui, I., Tomida, K., Mikami, S., Inoue, K., Obi, Y., Okada, N., Tsubakihara, Y., Isaka, Y., and Rakugi, H. (2012), Combined use of vitamin D status and FGF23 for risk stratification of renal outcome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 7, 810-819.

Tentori, F., McCullough, K., Kilpatrick, R. D., Bradbury, B. D., Robinson, B. M., Kerr, P. G., and Pisoni, R. L. (2014), High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients. *Kidney Int.* 85, 166–173.

論文目録

I. 主論文

Skeletal and mineral metabolic effects of risedronate in a rat model of high-turnover renal osteodystrophy.

Ishida, H., Komaba, H., Hamano, N., Yamato, H., Sawada, K., Wada, T., Nakamura, M., and Fukagawa, M.

雑誌名 Journal of Bone and Mineral Metabolism. Vol. 38, No. 4, Page 501-510.

発行年 2020 年

II. 副論文

Preventive effect of early introduction of everolimus and reduced-exposure tacrolimus on renal interstitial fibrosis in de novo living-donor renal transplant recipients.

Ishida, H., Ogura, G., Uehara, S., Takiguchi, S., Nakagawa, Y., Hamano, N., Koizumi, M., Wada, T., Fukagawa, M., and Nakamura, M.

雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology. Vol. 24, No. 3, Page 268-276.

発行年 2020 年

III. 参考論文

Pathologic Features of Parathyroid Glands Associated with the Pathogenesis of Long-lasting Persistent Hyperparathyroidism After Kidney Transplantation in Long-term Dialysis Patients.

Nakamura, M., Ishida, H., Takiguchi, S., Tanaka, K., and Marui, Y.

雑誌名 Transplantation Proceedings. Vol. 48, No. 3, Page 874-7

発行年 2016 年

Changes in Fibroblast Growth Factor 23 and Soluble Klotho Levels After Hemodialysis Initiation.

Kawabata, C., Komaba, H., Ishida, H., Nakagawa, Y., Hamano, N., Koizumi, M., Kanai, G., Wada, T., Nakamura, M., and Fukagawa, M.

雑誌名 Kidney Medicine. Vol. 2, No. 1, Page 59-67.

発行年 2019 年

Influence of cytochrome P450 3A5 polymorphisms on viral infection incidence in kidney transplant patients treated with tacrolimus.

Hattori, Y., Tanaka, H., Teranishi, J., Ishida, H., Makiyama, K., Miyajima, E., Noguchi, K., and Kubota, Y.

雑誌名 Transplantation Proceedings. Vol. 46, No. 2, Page 570-573

発行年 2014 年